



dr hab. Michał Ciborowski
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku
Centrum Badań Klinicznych
Laboratorium Metabolomiki

RECENZJA

rozprawy doktorskiej lek. Małgorzaty Szymańskiej pt.: „*Ocena zaburzeń metabolizmu kostnego w przebiegu cukrzycy typu 1 u dzieci i młodzieży*” wykonanej pod kierunkiem Prof. nadzw. Agnieszki Zmysłowskiej z Kliniki Pediatrii, Diabetologii, Endokrynologii i Nefrologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi oraz Dr n. med. Izabeli Michałus z Centrum Leczenia Osteoporozy i Innych Chorób Metabolicznych Kości Dzieci i Młodzieży w Łodzi, będącej promotorem pomocniczym.

Przedłożona mi do oceny rozprawa doktorska dotyczy istotnego problemu klinicznego, jakim są zaburzenia metabolizmu kostnego u dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 1. Zaburzenia te uważane są za jedno z częstszych, a zarazem istotnych, powikłań występujących w tej grupie pacjentów. Mogą one prowadzić do rozwoju osteopenii czy osteoporozy. Szacuje się, iż problem ten może dotyczyć nawet 50% pacjentów. Dotychczasowe wyniki badań wskazują, iż zaburzenia metabolizmu kostnego u pacjentów z cukrzycą typu 1 mogą być powiązane m.in. z niedoborem insuliny, hiperglikemią, dyslipidemią, niedoborem aktywnej witaminy D czy też zwiększonym wydalaniem wapnia z moczem. Aby szczegółowo zgłębić wspomniany problem kliniczny Doktorantka postanowiła ocenić szereg parametrów biochemicznych związanych ze stanem klinicznym cukrzycy typu 1 (m.in. poziom glikowanej hemoglobiny czy peptydu C), jak również z metabolizmem kostnym (m.in. metabolit 25(OH) witaminy D, osteokalcynę czy osteoprotegerynę). Oprócz parametrów biochemicznych uczestnicy badania zostali poddani badaniu densytometrycznemu, które m.in. służy do oceny gęstości mineralnej kości. Badaniem objętych zostało 100 pacjentów z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 1, dzieci i młodzież w wieku od 5 do 18 lat, a także 52 osoby z grupy kontrolnej w przedziale wieku 7-18 lat. W przypadku pacjentów z cukrzycą typu 1 badania zostały przeprowadzone w trakcie pierwszej hospitalizacji w związku z rozpoznaniem klinicznie jawnej cukrzycy typu 1 oraz po ok. 7 miesiącach od rozpoznania, kiedy ustąpiły ostre zaburzenia metaboliczne wynikające z rozpoznanej choroby. Zaproponowany przez Doktorantkę temat badawczy ma ogromne znaczenie kliniczne. Pomimo coraz

częstszych doniesień naukowych o niedoborze witaminy D u dzieci i młodzieży ze świeżo rozpoznaną cukrzycą typu 1, ocena zaburzeń metabolizmu kostnego w tej grupie pacjentów nie jest przeprowadzana rutynowo. Wcześniejsze rozpoznanie tych zaburzeń może być wskazaniem by u danego pacjenta rozpocząć suplementację witaminy D lub zwiększyć dawkę u osób już suplementowanych.

Oceniana praca doktorska obejmuje 111 stron maszynopisu, który jest podzielony na typowe dla tego typu dzieł rozdziały. Pierwsze z nich to wstęp i cele pracy. Następnie przedstawiona jest charakterystyka grup badanych, wykorzystane metody badawcze oraz zastosowane narzędzia statystyczne. W dalszej części znajduje się rozdział poświęcony otrzymanym wynikom badań, a kolejne to ich dyskusja i wyciągnięte wnioski. Całość uzupełniają spis rycin i tabel, streszczenie w języku polskim i angielskim, wykaz stosowanych skrótów oraz bibliografia. Rozprawa poprzedzona jest czytelnym spisem treści, a na jej końcu załączona jest zgoda na przeprowadzenie tych badań udzielona przez Komisję Bioetyczną przy Uniwersytecie Medycznym w Łodzi.

We wstępie teoretycznym Doktorantka przedstawia definicję i epidemiologię cukrzycy typu 1 oraz naturalny przebieg choroby u dzieci i młodzieży. W dalszej części wstępu opisane są powikłania związane z obecnością cukrzycy typu 1, przy czym szerzej opisane są te związane z zaburzeniami metabolizmu kostnego. Jest to jak najbardziej zrozumiałe ze względu na wybrany temat badawczy. Przy opisie zaburzeń metabolizmu kostnego Doktorantka zapoznaje czytelnika z definicją osteopenii i osteoporozy. Uważam, że definicje te powinny zostać wprowadzone wcześniej, nie jako podrozdział 1.4, a jako część podrozdziału 1.3.3, kiedy po raz pierwszy są wspomniane te zaburzenia kostne. Dalsze części wstępu przedstawiają zależność pomiędzy gospodarką węglowodanową a metabolizmem kostnym, rolę i syntezę witaminy D, zalecenia jej dawkowania u dzieci i młodzieży oraz metody oceny zaburzeń metabolizmu kostnego. Wstęp teoretyczny stanowi 15 stron maszynopisu, a zawarta w nim treść świadczy o szczegółowej wiedzy Doktorantki w wybranej tematyce badawczej. Drobne uwagi do wstępu to brak wyjaśnienia w tekście skrótów ISPAD i CMV, a także występujące na stronie 17, wynikające prawdopodobnie z działania opcji autokorekty w edytorze tekstu, stwierdzenie „...uwolnienie wapnia z *rezerwatu* kostnego...” zamiast rezerwuaru.

Cele pracy przedstawione są w postaci 5 punktów. Dwa pierwsze dotyczą porównania zmierzonych parametrów pomiędzy grupą badaną a kontrolną, zaś trzeci to ocena zmian zachodzących w grupie badanej po wyrównaniu metabolicznym cukrzycy. Czwarty cel to analiza związku stężenia metabolitu witaminy D z obecnością częściowej remisji klinicznej cukrzycy, zaś piąty to zaproponowanie schematu diagnozy zaburzeń metabolizmu kostnego u dzieci ze świeżo rozpoznaną cukrzycą typu 1 oraz postępowania terapeutycznego polegającego na podaży odpowiednich dawek witaminy D.

Kolejny rozdział poświęcony jest charakterystyce grupy badanej i grupy kontrolnej. Informacje na temat grupy badanej, łącznie z wynikami badań biochemicznych, zebrane są w postaci tabeli. W następnej części rozprawy Doktorantka przybliży czytelnikowi zastosowane metody badawcze. Wymienione są metody wykorzystane do pomiaru autoprzeciwciał charakterystycznych dla cukrzycy typu 1 oraz parametrów pozwalających na ocenę przebiegu klinicznego choroby. Do opisu badania densytometrycznego dołączone są przykładowe wyniki. W tej części pracy znalazło się następujące zdanie, cytuję: „*Badanie densytometryczne służące do oceny gęstości mineralnej badanych dzieci...*”. Stwierdzenie to wydaje się niefortunne. Następnie szerzej opisane są metody do pomiaru markerów obrotu kostnego. Po opisie zastosowanych metod statystycznych znajduje się rozdział z uzyskanymi wynikami badań. Są one przedstawione w postaci 3 tabel i 34 rycin. Dobrym uzupełnieniem rycin przedstawiających korelacje pomiędzy różnymi parametrami byłaby linia obrazująca te zależności. Zgodnie z wyznaczonymi celami pracy część wyników poświęcona jest porównaniu zmierzonych parametrów pomiędzy osobami ze złym i dobrym wyrównaniem metabolicznym cukrzycy. Brakuje informacji o liczbie osób zaklasyfikowanych do obu tych grup. Powinien się on znaleźć w opisie grupy badanej, razem z przedstawionym podziałem pacjentów ze względu na częściową remisję kliniczną cukrzycy. Przeprowadzona przez Doktorantkę analiza danych pokazała, iż u pacjentów z nowo rozpoznaną cukrzycą stężenia metabolitu witaminy D i osteokalcyny były istotnie niższe w porównaniu do grupy kontrolnej, a następnie wzrastały po okresie kilkumiesięcznej obserwacji. Natomiast stężenie osteoprotegeryny w momencie diagnozy cukrzycy typu 1 było istotnie wyższe w grupie badanej w porównaniu do grupy kontrolnej, by ulec obniżeniu po siedmiu miesiącach obserwacji. Obliczone korelacje pomiędzy markerami zaburzeń metabolizmu kostnego, a poszczególnymi parametrami przebiegu klinicznego cukrzycy wskazały na szereg istotnych statystycznie zależności.

W dyskusji Doktorantka przedstawia własne wyniki badań w świetle doniesień innych autorów. Zauważa, że uzyskane przez nią wyniki są zgodne z innymi doniesieniami i pokazują, iż zaburzenia gospodarki kostnej są szczególnie nasilone w momencie rozpoznania klinicznego cukrzycy typu 1. Jako możliwe przyczyny tego stanu Autorka wskazuje m.in. na obecność kwasicy ketonowej prowadzącej do zwiększonej aktywności osteoklastów, a także przejściowy stan kataboliczny wywołany niedoborem insuliny, prowadzący do zmniejszenia produkcji białek macierzy kostnej i zmniejszonej mineralizacji kości. W związku z powyższym uzasadniona jest sugestia Doktorantki, by już w momencie rozpoznania klinicznego cukrzycy typu 1 oceniać markery biochemiczne metabolizmu kostnego. Mogą one wskazać obecność zaburzeń metabolizmu kostnego u dzieci z cukrzycą zanim dojdzie do pojawienia się zmian widocznych w densytometrii i prowadzących do osteopenii i osteoporozy. Wczesna diagnostyka może przyczynić się do zahamowania rozwoju tych chorób poprzez wprowadzenie odpowiednio dobranej terapii. Zaproponowany przez Doktorantkę schemat diagnostyki zaburzeń metabolizmu kostnego u dzieci i młodzieży w pierwszym roku rozpoznania cukrzycy typu 1 przedstawiony jest na rycinie 38. O dojrzałości naukowej Pani lek. Małgorzaty Szymańskiej świadczy umiejętność krytycznego spojrzenia na własne badania, czego efektem są przedstawione ograniczenia pracy, będące częścią dyskusji. Za istotne uważam zwłaszcza nieuwzględnienie procesu dojrzewania chorych na cukrzycę, a także pory roku, w której przeprowadzone było badanie, co może rzutować na stężenie metabolitu witaminy D. Przeprowadzenia badań po ok. 7 miesiącach również w grupie kontrolnej mogłoby wskazać na ile obserwowane zmiany związane są z dojrzewaniem uczestników badania.

Podobnie jak cele pracy, wnioski przedstawione są w postaci 5 punktów. Pierwsze cztery odpowiadają wskazanym celom pracy, jednak ostatni nie jest powiązany z 5 celem pracy, którym było zaproponowanie schematu diagnostycznego do wykrywania zaburzeń metabolizmu kostnego oraz strategii postępowania terapeutycznego u młodych pacjentów ze świeżo rozpoznaną cukrzycą typu 1. Należy jednak dodać, iż osiągnięcie tego celu jest wykazane w przedstawionych wynikach badań i ich dyskusji.

Bibliografia obejmuje 117, w większości anglojęzycznych, publikacji naukowych.

Autorka nie uniknęła kilku błędów stylistycznych, ponadto korekty wymaga sposób cytowania literatury w tekście. Cytując kilka prac jednocześnie ich numeracja powinna być zebrana w jednym nawiasie, w kolejności numeracji. Ponadto, przy ciągu więcej niż dwóch prac o kolejnych numerach, należy podać zakres zamiast wymieniać numery tych wszystkich prac. Zastosowany w pracy sposób wstawiania cytowań nie jest błędny, ale obniża jej estetykę. Jednak zarówno wymienione w recenzji uwagi jak i błędy edytorskie nie podważają wartości merytorycznej przeprowadzonych badań i ich znaczenia klinicznego.

Podsumowując, uważam, iż rozprawa doktorska lek. Małgorzaty Szymańskiej dotyczy istotnego problemu klinicznego jakim są zaburzenia metabolizmu kostnego u dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 1, nasilone zwłaszcza w momencie diagnozy. Doktorantka nie tylko zaplanowała i przeprowadziła badania, które pokazują istnienie wspomnianych zaburzeń, ale również opracowała schemat diagnostyczny umożliwiający ich jak najwcześniejsze wykrywanie.

Oceniając całość rozprawy doktorskiej stwierdzam, iż spełnia ona warunki określone w art. 13 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. 2016 poz. 882 z późn. zm.). W związku z powyższym wnioskuję do Rady Nauk Medycznych Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi o przyjęcie niniejszej rozprawy doktorskiej i dopuszczenie lek. Małgorzaty Szymańskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Białystok, dn. 29.11.2019 r.

.....Ciborowski.....

dr hab. Michał Ciborowski

